



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104411305 A

(43) 申请公布日 2015.03.11

(21) 申请号 201380025906.2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013.03.18

A61K 31/19(2006.01)

A61P 31/10(2006.01)

(30) 优先权数据

61/612634 2012.03.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014.11.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/032831 2013.03.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/142424 EN 2013.09.26

(71) 申请人 雅培制药有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 S. 萨思亚瓦吉斯瓦兰 T. 达斯

S. 达斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 郭慧 彭昶

权利要求书2页 说明书11页 附图2页

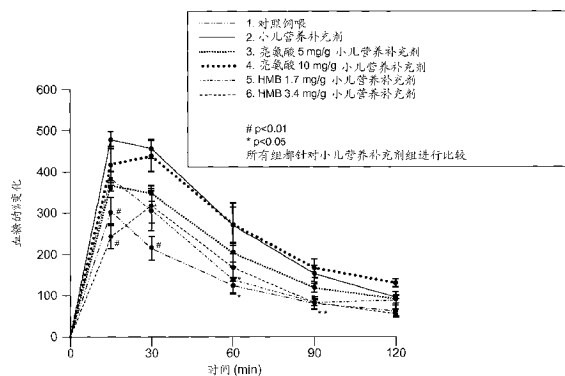
(54) 发明名称

用于改善葡萄糖耐受的  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸

(57) 摘要

公开了  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸用于改善小儿个体或成年个体中的葡萄糖耐受的用途。在某些实施方案中,  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸经由营养组合物施用。

与基础水平相比血糖的%变化



1.  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,其用于改善小儿个体中的葡萄糖耐受。
2.  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,其用于改善成年个体中的葡萄糖耐受。
3.  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,其用于改善老年人个体中的葡萄糖耐受。
4. 根据权利要求2的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,其中所述成年个体是糖尿病前期个体或糖尿病个体。
5. 根据权利要求3的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,其中所述成年个体是糖尿病前期个体或糖尿病个体。
6. 根据前述权利要求中任一项的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,其中所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸每日施用。
7. 根据权利要求1-5中任一项的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸施用持续至少6个月期间。
8. 根据前述权利要求中任一项的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸在液体营养组合物中施用,所述液体营养组合物包含约0.1重量%至约2重量%的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸。
9. 根据前述权利要求1-7中任一项的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸在固体营养组合物中施用,所述固体营养组合物包含约0.2重量%至约5重量%的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸。
10. 根据前述权利要求1-7中任一项的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸是选自营养粉、营养液和营养固体的形式。
11. 根据前述权利要求中任一项的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸在营养组合物中施用,所述营养组合物包含脂肪、蛋白质和碳水化合物。
12. 根据前述权利要求中任一项的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸在小儿营养组合物中施用,所述小儿营养组合物包含乳清蛋白、酪蛋白、大豆蛋白、中链甘油三酯油和低聚果糖。
13. 根据前述权利要求中任一项的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,其中所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸是 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸钙一水合物的形式。
14. 改善有需要的小儿个体中的葡萄糖耐受的方法,所述方法包括向所述小儿个体施用包含有效量的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸的组合物,从而改善所述小儿个体中的葡萄糖耐受。
15. 改善有需要的成年个体中的葡萄糖耐受的方法,所述方法包括向所述成年个体施用包含有效量的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸的组合物,从而改善所述成年个体中的葡萄糖耐受。
16. 改善有需要的老年人个体中的葡萄糖耐受的方法,所述方法包括向所述老年人个体施用包含有效量的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸的组合物,从而改善所述老年人个体中的葡萄糖耐受。
17. 根据权利要求14-16中任一项的方法,其中所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸在液体营养组合物中施用,所述液体营养组合物包含约0.1重量%至约2重量%的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸。
18. 根据权利要求14-16中任一项的方法,其中所述 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸在固体营

养组合物中施用,所述固体营养组合物包含约 0.2 重量%至约 5 重量%的  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸。

## 用于改善葡萄糖耐受的 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸

### [0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求 2012 年 3 月 19 日提交的题为“BETA-HYDROXY-BETA-METHYLBUTYRIC ACID FOR IMPROVING GLUCOSE TOLERANCE”的美国临时专利申请序列号 61/612,634 的优先权和任何其它权益,所述申请的完整公开内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0002] 本公开涉及包括  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸的营养组合物和用于使用所述营养组合物改善个体中的葡萄糖耐受的方法。更具体地,本公开涉及小儿营养组合物和包括或利用  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸 (HMB) 以改善小儿个体和成年个体中的葡萄糖耐受的方法。

### [0003] 公开背景

在具有正常代谢的人中,胰岛素由位于胰脏中的 Langerhans 岛的  $\beta$  细胞响应于升高的血糖水平而释放,从而允许葡萄糖进入胰岛素敏感组织并维持正常的血糖水平。糖尿病已变为最发达的国家中死亡的第四大原因,并且将是 21 世纪中全世界最有挑战性的健康问题之一。

[0004] 存在两种主要形式的糖尿病:1 型糖尿病的特征在于无法合成胰岛素,2 型糖尿病的特征在于机体对于胰岛素的效应变得抵抗。 $\beta$  细胞功能障碍增加基础胰岛素分泌,但损害葡萄糖刺激的胰岛素分泌。在“胰岛素抵抗”(本文中也称为“糖尿病前期”)个体中,机体对血液中的胰岛素水平不那么敏感,因此,如正常个体中看到的由胰岛素触发的代谢活动不进行或以较低水平进行。这导致以下状态:其中胰岛素的正常量不足以由脂肪、肌肉和肝脏细胞产生正常的胰岛素响应,即所述细胞不能吸收葡萄糖(即,葡萄糖不耐受)和其它营养物。

[0005] 作为降低代谢响应的结果,正常的生理反馈机制引起  $\beta$  细胞增加胰岛素产生,以补偿对胰岛素响应的不敏感性。由于胰岛素响应继续降低,所以胰岛素产生继续增加。然而,持续的胰岛素抵抗减弱了  $\beta$  细胞并逐渐降低胰岛素分泌能力,从而进入更明显的糖尿病阶段。

[0006] 早在个体中糖尿病症状变得明显之前 20 年,糖尿病前期在该个体中是可检测的。研究已经显示,尽管患者可能显示非常少的症状,但长期生理损伤已经在该阶段存在。这些个体中多达 60% 将在 10 年内进展到 2 型糖尿病。

[0007] 因此,存在对于用于改善通常个体中、具体地小儿个体和其它潜在糖尿病前期个体中的葡萄糖耐受以防止或延迟糖尿病发展的营养组合物和方法的需要。如果所述营养组合物可用于治疗和/或管理和/或控制和/或降低胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受以及它们相关的代谢缺陷(包括高血糖),则将是额外有益的。

### [0008] 公开概述

本公开涉及包括  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸的营养组合物和使用所述组合物以改善个体(包括小儿个体、成年个体、和老年人个体)中的葡萄糖不耐受和葡萄糖代谢的方法。本公开的组合物和方法对于具有糖尿病家族史的小儿、成人和老年人个体特别有益,因为所述

营养组合物和方法可以延迟或完全防止糖尿病的发作。

[0009] 本公开的一个实施方案涉及包含脂肪、蛋白质、碳水化合物和约 0.1 重量%至约 2.0 重量%  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸中至少一种的小儿营养组合物。

[0010] 本公开的另一个实施方案涉及用于改善有需要的小儿个体中的葡萄糖耐受的方法。所述方法包括向小儿个体施用包含有效量的  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸的组合物。

[0011] 本公开的另一个实施方案涉及包含钙  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸、乳清蛋白、酪蛋白、大豆蛋白、中链甘油三酯油和低聚果糖的小儿营养组合物。

[0012] 本公开的另一个实施方案涉及用于改善有需要的成年个体中的葡萄糖耐受的方法。所述方法包括向个体施用包含有效量的  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸的组合物。

[0013] 现已发现,  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸可以用来在个体(包括成人、老年人和小儿个体)中改善葡萄糖耐受并改善葡萄糖代谢。显著地, 已经发现,  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸在改善葡萄糖代谢和改善血糖响应两者中均发挥作用; 这两者都可以有助于延迟与葡萄糖不耐受相关的状况和疾病的发作。此外,  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸还可进一步用于预防、治疗、降低、控制和/或管理个体(包括成人、老年人和小儿个体)中的葡萄糖不耐受、高血糖和糖尿病。

[0014] 因此, 本公开的含有  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸的营养组合物和方法提供了替代治疗选择, 其可以有助于改善个体、特别是小儿个体中的葡萄糖耐受。这些益处得到有利地实现, 而没有用以前使用的口服合成药理学方法看到的并发症。

[0015] 附图简述

图 1 是描绘如实施例 1 中评估的 HMB 对口服葡萄糖耐受的影响的图。

[0016] 图 2 是描绘如实施例 2 中评估的 HMB 钙对降低血糖指数的影响的图。

[0017] 公开详述

本文描述的营养组合物, 连同其使用方法, 包括用于改善(特别是小儿和成人个体中的)葡萄糖耐受和相关状况和疾病的  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸。许多个体中的葡萄糖不耐受和减弱的葡萄糖代谢最终导致糖尿病, 和在一些情况下, 严重糖尿病, 这可以显著影响个体的生活质量。如本文描述的营养组合物和相关方法为个体, 特别是小儿个体, 提供了在生命早期改善葡萄糖耐受和改善葡萄糖代谢的方法, 从而使得可以维持健康的平衡且可以完全避免或至少减少糖尿病和糖尿病状况。如本文描述的营养组合物和方法可以为处于葡萄糖耐受问题(包括糖尿病)的风险中的小儿个体提供用于通过营养干预防止或者在最低限度延缓糖尿病的发作的方法。

[0018] 下文详细地描述各个实施方案的要素或特征。

[0019] 术语“蒸煮 (retort)”和“蒸煮灭菌 (retort sterilized)”在本文可以互换使用, 并且除非另外规定, 否则是指用营养液, 诸如液体小儿配方填充容器, 最典型地金属罐或其它类似包装, 然后使液体填充的包装经受必要的热灭菌步骤以形成蒸煮灭菌的营养液产品的常见做法。

[0020] 除非另外规定, 否则如本文所使用的术语“改善葡萄糖耐受”是指个体正确代谢体内葡萄糖, 从而使得葡萄糖在体内被更有效地使用的能力的改善。

[0021] 除非另外规定, 否则如本文所使用的术语“老年人”是指 50 岁或更老的个体。

[0022] 术语“无菌”和“无菌灭菌”在本文可以互换使用, 并且除非另外规定, 否则是指在

不依赖于上述蒸煮包装步骤的情况下制造包装产品,其中在填充前分别将所述营养液和包装灭菌,然后在灭菌或无菌处理条件下组合,以形成灭菌的、无菌包装的营养液产品。

[0023] 如本文所使用的术语“营养配方”或“营养产品”或“营养组合物”可以互换使用,并且除非另外规定,否则是指营养液、营养半液体、营养半固体、营养粉、营养补充剂和如本领域中已知的任何其它营养食品。营养粉可以被重构以形成营养液,其均包含脂肪、蛋白质和碳水化合物中的一种或多种且适合于人口服食用。

[0024] 除非另外规定,否则如本文所使用的术语“营养液”是指以即饮型液体形式、浓缩形式的营养产品,和通过在使用前重构本文描述的营养粉所制备的营养液。

[0025] 除非另外规定,否则如本文所使用的术语“营养粉”是指在食用前可以用水或另一种水性液体重构的可流动或可舀取形式的营养产品,并且包括喷雾干燥和干式混合/干式共混的粉末两者。

[0026] 术语“小儿”或“小儿个体”在本文可以互换使用,是指大于1岁至12岁年龄,包括大于1岁至10岁年龄的个体。

[0027] 如本文所使用的术语“小儿营养组合物”是指专门为由小儿个体食用设计的营养产品。

[0028] 除非另外规定,否则如本文所使用的术语“脂肪”、“油”和“脂质”可以互换用于指源自植物或动物或者从植物或动物加工的脂质物质。这些术语也包括合成脂质物质,只要此类合成物质适合于口服施用于人。

[0029] 除非另外规定,否则如本文所使用的的所有百分比、份数和比率均以总组合物的重量计。除非另外规定,否则所有此类重量当其涉及所列成分时是基于活性水平,因此不包括可以包括于商购物质中的溶剂或副产物。

[0030] 除非另外规定,否则如本文所使用的的所有数值范围,不论是否明确前置术语“约”,应当意图并理解为前置该术语。

[0031] 本文的营养组合物和方法也可以不含本文描述的任何任选或者其它成分或特征,条件是其余组合物仍含有如本文描述的必备成分或特征。在该上下文下,术语“不含”意指选择的组合物或方法含有或涉及小于功能量的所述成分或特征,通常小于0.1重量%,并且还包含0重量%的此类成分或特征。

[0032] 无论是否明确公开,如本文所使用的数值范围意在包括在该范围内含有的每一数值和数值子集。进一步,这些数值范围应被解释为为涉及该范围内的任何数值或数值子集的权利要求提供支持。例如,1至10的公开内容应被解释为支持2至8、3至7、5至6、1至9、3.6至4.6、3.5至9.9等的范围。

[0033] 除非另外规定或所提及的上下文相反地明确暗示,否则本公开对于单数特征或限制的任何提及应当包括相应的复数特征或限制,且反之亦然。

[0034] 除非另外规定或所提及组合的上下文相反地明确暗示,否则如本文所使用的方法或过程步骤的任何组合都可以以任何顺序进行。

[0035] 营养组合物和方法可以包含本文描述的公开的要素和特征、以及本文描述的或另外可用于营养应用的任何额外的或任选的成分、组分或特征,由其组成,或基本上由其组成。

[0036] 产品形式

本公开的营养组合物包括  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸,并且包括成人和小儿营养组合物两者。营养组合物可以任何已知或另外适合的口服产品形式配制和施用。任何固体、半固体、液体、半液体或粉末形式(包括其组合或变化)适用于本文用途,条件为此类形式允许安全且有效地将如本文也定义的成分口服递送至个体。

[0037] 本公开的营养组合物包括任何产品形式,其包含本文描述的成分,且对于口服施用是安全且有效的。营养组合物可以被配制为仅包括本文描述的成分,或可以用任选的成分修饰以形成多种不同产品形式。本公开的营养组合物优选被配制为膳食产品形式,其在本文中定义为如下那些实施方案:以产品形式包含本公开的成分,其然后含有脂肪、蛋白质和碳水化合物中的至少一种,且优选还含有维生素、矿物质或其组合。

[0038] 本公开的营养组合物可以因此包括多种不同的产品形式,包括大多数任何常规或另外已知的食品形式,其一些非限制性实例包括糖果产品、谷类、食物调味品(例如涂抹酱(spreads)、粉末、酱料、果酱、果冻、咖啡奶精或甜味剂)、面食(pasta)、烘焙或烹调物质(例如面粉、脂肪或油、黄油或人造黄油、裹粉(breading)或烘焙混合料)、加盐或调味点心(例如挤制的、烘焙的、油炸的)、饮料(例如咖啡、果汁、碳酸饮料、非碳酸饮料、茶、基于冰激凌的饮料)、点心或代餐棒(例如 Slimfast™棒、Ensure™棒、Zone perfect™棒、Glucerna™棒)、冰沙(smoothies)、早餐谷类、乳酪、果汁软糖产品(gummy products)、加盐或未加盐松脆点心(例如薄片、薄脆饼干、椒盐卷饼(pretzels))、蘸料(dips)、烘焙产品(例如小甜饼、蛋糕、馅饼、面粉糕饼、面包、圈饼(bagels)、油煎面包块(croutons)、调味品、干混料(例如用于松饼(muffins)、小甜饼、华夫饼干(waffles)、薄煎饼、饮料的混料))、冷冻甜点(例如冰淇淋、棒冰、软糖棒(fudge bars)、碎冰、冷冻酸奶油)、面食、经加工的肉(例如玉米热狗、汉堡、热狗、香肠、意大利辣味香肠)、比萨、布丁、经调味或未经调味的明胶、冷藏的面团(例如小甜饼、面包、核仁巧克力饼)、基于乳或大豆的冰沙、酸奶油或基于酸奶油的饮料、冷冻酸奶油、豆奶、汤、基于蔬菜的汉堡和基于爆米花的点心。

[0039] 本公开的营养组合物也可以被配制为诸如胶囊、片剂、丸剂、小胶囊(caplets)、凝胶、液体(例如悬浮液、溶液、乳液、澄清溶液)、粉末或其它微粒等的产品形式。这些产品形式一般仅含有如本文描述的成分,任选与其它活性剂、加工助剂或其它剂型赋形剂组合。

[0040] 当本公开的营养组合物配制为膳食产品形式时,其可以潜在地为个体提供唯一营养来源或补充营养来源。在该上下文中,唯一营养来源是可以每天施用一次或多次以潜在地为个体提供每天或在预期施用期间过程中的所有或基本上所有的其脂肪、蛋白质、碳水化合物、矿物质和维生素需求的营养来源。补充营养来源在本文中定义为没有为个体提供潜在唯一营养来源的膳食来源。

[0041] 本公开的营养组合物可以期望地被配制为基于乳的液体、基于大豆的液体、低 pH 液体、澄清液体、可重构的粉末、营养片(nutritional bites)(例如,单个包装中的多个较小膳食产品剂型)、或营养棒(点心或膳食替代物)。

[0042]  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸(HMB)

本公开的营养组合物包含 HMB,这意指该营养组合物可以用添加 HMB(最通常为钙-水合物)配制或另外制备以便在最终产品中包含 HMB。任何 HMB 来源都适用于本文的用途,条件是最终产品包含 HMB,尽管此类来源优选为 HMB 钙,且最通常在配制过程中原样添加到营养产品中。

[0043] 尽管 HMB 钙一水合物为用于本文用途的优选的 HMB 来源,但是其它合适的来源可以包括作为游离酸、盐、无水盐、酯、内酯或另外从营养产品提供 HMB 的生物可利用形式的其它产品形式的 HMB。用于本文用途的 HMB 的合适的盐的非限制性实例包括钠、钾、镁、铬、钙的水合或无水的 HMB 盐,或其它无毒的盐形式。HMB 钙一水合物是优选的,且可从 Technical Sourcing International (TSI), Salt Lake City, Utah 和 Lonza Group Ltd. (Basel, Switzerland) 商购获得。

[0044] 如本文描述的营养组合物包括足以有效改善个体、特别是小几个体的葡萄糖耐受量的 HMB;也就是说,本文描述的营养组合物包括足以允许个体且理想地小几个体改善葡萄糖代谢的量的 HMB。

[0045] 当营养产品是液体时,以营养液的重量计,液体中 HMB 的浓度范围可以高达 10%,包括约 0.1% 至约 8%,且还包括约 0.1% 至约 2%,且还包括约 0.1% 至约 5%,且还包括约 0.3% 至约 3%,且还包括约 0.34% 至约 1.5%。在一个具体实施方案中,以营养液的重量计,HMB 以约 0.1% 至约 0.5% 的量存在于液体制剂中。

[0046] 当营养产品是固体时,以营养粉的重量计,固体中 HMB 的浓度范围可以高达 15%,包括约 0.1% 至约 10%,且还包括约 0.1% 至约 2%,且还包括约 0.2% 至约 5%,且还包括约 0.3% 至约 3%,且还包括约 0.34% 至约 1.5%。在一个具体实施方案中,以营养粉的重量计,HMB 以约 0.1% 至约 0.5% 的量存在于粉末制剂中。

#### [0047] 宏量营养素

除了本文描述的 HMB 以外,本公开的营养组合物可以进一步包含一种或多种任选的宏量营养素。任选的宏量营养素包括蛋白质、脂肪、碳水化合物及其组合。营养组合物期望地被配制为含有所有三种宏量营养素的膳食产品。

[0048] 适用于本文用途的宏量营养素包括任何蛋白质、脂肪或碳水化合物或其已知或另外适用于口服营养组合物中使用的来源,条件是任选的宏量营养素对于口服施用是安全且有效的,且另外与营养组合物中的其它成分相容。

[0049] 任选的脂肪、碳水化合物和蛋白质在营养组合物中的浓度或量可变化相当大,这取决于具体产品形式(例如,棒或其它的固体剂型,基于乳或大豆的液体或其它澄清饮料,可重构的粉末等)和各种其它制剂和目标膳食需要。这些任选的宏量营养素最通常地在下表所描述的任何实施范围内配制。

营养素(%总卡路里)	实施例 A	实施例 B	实施例 C
碳水化合物	0-100	10-70	40-50
脂肪	0-100	20-65	35-55
蛋白质	0-100	5-40	15-25

每个数值前置术语“约”。

营养素(wt%组合物)	实施例 D	实施例 E	实施例 F
碳水化合物	0-98	1-50	10-30
脂肪	0-98	1-30	1-15
蛋白质	0-98	1-30	1-10



每个数值前置术语“约”。

#### [0050] 碳水化合物

适用于营养组合物中使用的碳水化合物可以是单体、复合物或其变体或组合,除了如本文描述的 HMB 以外,其均是任选的。合适的碳水化合物的非限制性实例包括水解淀粉或改性淀粉或玉米淀粉、麦芽糖糊精、异麦芽酮糖、舒可慢 (sucromalt)、葡萄糖聚合物、蔗糖、玉米糖浆、玉米糖浆固体、源自稻的碳水化合物、葡萄糖、果糖、乳糖、高果糖玉米糖浆、蜂蜜、糖醇(例如麦芽糖醇、赤藓糖醇、山梨糖醇)、及其组合。

[0051] 适用于本文用途的碳水化合物也包括可溶性膳食纤维,其非限制性实例包括阿拉伯胶、低聚果糖 (FOS)、羧甲基纤维素钠、瓜尔胶、柑橘果胶、低甲氧基果胶和高甲氧基果胶、燕麦和大麦葡聚糖、角叉藻聚糖、洋车前草 (psyllium) 及其组合。不溶性膳食纤维也适合作为本文的碳水化合物来源,其非限制性实例包括燕麦壳纤维、豌豆壳纤维、大豆壳纤维、大豆子叶纤维、糖用甜菜纤维、纤维素、玉米麸、及其组合。

[0052] 因此,营养组合物可以,且期望地,除了 HMB 以外,进一步包含碳水化合物,其中对于本公开的营养组合物的固体实施方案,除了 HMB 以外,以固体营养组合物的重量计,固体实施方案通常包含范围高达 75%,包括约 20%至约 70%,且还包括约 50%至约 70%,且还包括约 55%至约 65%,且还包括约 58%至约 62%的量的碳水化合物。

[0053] 对于本公开的营养组合物的液体实施方案,除了 HMB 以外,以液体营养组合物的重量计,液体实施方案通常包含范围高达 30%,包括约 5%至约 25%,且还包括约 10%至约 20%,且还包括约 15%至约 18%的量的碳水化合物。

#### [0054] 蛋白质

适用于营养组合物中使用的蛋白质包括水解的、部分水解的或非水解的蛋白质或蛋白质来源,且可以源自任何已知的或另外合适的来源,诸如乳(例如酪蛋白、乳清)、动物(例如肉、鱼、卵白蛋白)、谷类(例如稻、玉米)、蔬菜(例如大豆、豌豆、马铃薯)或其组合。用于本文用途的蛋白质也可以包括已知用于营养产品中使用的游离氨基酸,或完全地或部分地被其代替,所述游离氨基酸的非限制性实例包括 L-色氨酸、L-谷氨酰胺、L-酪氨酸、L-甲硫氨酸、L-半胱氨酸、牛磺酸、L-精氨酸、L-肉碱、及其组合。

[0055] 本公开的营养组合物可任选地包含大豆蛋白组分,其来源包括,但不限于,大豆薄片 (soy flakes)、大豆蛋白分离物、大豆蛋白浓缩物、水解大豆蛋白、大豆粉、大豆蛋白纤维或源自大豆的任何其它蛋白质或蛋白质来源。大豆蛋白的商业来源是营养领域中众所周知的,其一些非限制性实例包括 The Solae Company (St. Louis, Missouri) 以商品名 "Soy Protein Isolate EXP-H0118"、"EXP-E-0101" 和 "Supro Plus 675" 销售的大豆蛋白分离物。

[0056] 任选的大豆蛋白质成分可以占组合物中总蛋白质卡路里的 0 至 100%,期望地约 10% 至 100%,且包括约 15% 至 100%,且还包括约 75% 至约 95%,且还包括约 80% 至约 90%。

[0057] 因此,营养组合物可以,且期望地,除了 HMB 以外,进一步包含蛋白质,其中对于本公开的营养组合物的固体实施方案,除了 HMB 以外,以固体营养组合物的重量计,固体实施方案通常包含范围高达 30%,包括约 5%至约 25%,且还包括约 10%至约 20%,且还包括约 12%至约 16%的量的蛋白质。

[0058] 对于本公开的营养组合物的液体实施方案,以液体营养组合物的重量计,液体实

施方案通常包含范围高达 30%，包括约 1% 至约 20%，且还包括约 1 % 至约 10%，且还包括约 5% 至约 8% 的量的蛋白质。

#### [0059] 脂肪

适用于营养组合物中使用的脂肪包括椰子油、分馏椰子油、大豆油、玉米油、橄榄油、红花油、高油酸红花油、高 GLA- 红花油、MCT 油（中链甘油三酯）、葵花油、高油酸葵花油、棕榈油和棕榈仁油、棕榈油精、芥花油 (canola oil)、海产油 (marine oils)、亚麻籽油、琉璃苣籽油、棉籽油、月见草油、黑醋栗籽油、转基因油来源、真菌油、海产油（例如金枪鱼油、沙丁鱼油）等。

[0060] 本公开的营养组合物任选地包含亚麻籽组分，其非限制性实例包括地面亚麻籽 (ground flaxseed) 和亚麻籽油。通常优选地面亚麻籽。亚麻籽的非限制性实例包括红色亚麻籽、金色亚麻籽及其组合。通常优选金色亚麻籽。在营养和配制领域，亚麻籽的商业来源是众所周知的，其一些非限制性实例包括从 *Flax Council of Canada*, *the Flax Consortium of Canada*, 和 *Heintzman Farms (North Dakota) (Dakota Flax Gold brand)* 获得的亚麻籽和亚麻产品。

[0061] 因此，营养组合物可以，且期望地，除了 HMB 以外，进一步包含脂肪，其中对于本公开的营养组合物的固体实施方案，除了 HMB 以外，以固体营养组合物的重量计，固体实施方案通常包含范围高达 35%，包括约 5% 至约 30%，且还包括约 10% 至约 25%，且还包括约 15% 至约 20% 的量的脂肪。

[0062] 对于本公开的营养组合物的液体实施方案，除了 HMB 以外，以液体营养组合物的重量计，液体实施方案通常包含范围高达 30%，包括约 1% 至约 20%，且还包括约 1 % 至约 10%，且还包括约 5% 至约 9% 的量的脂肪。

#### [0063] 其它任选成分

本公开的营养组合物可以进一步包含其它任选组分，其可以改变组合物的物理、化学、美观或加工特性，或者当用于目标群体中时充当药物或额外营养组分。许多此类任选成分是可知的或另外适用于营养组合物或药物剂型中使用，且也可用于本文的组合物中，条件是此类任选成分对于口服施用是安全且有效的，且与组合物中的其它选择成分相容。

[0064] 此类其它任选成分的非限制性实例包括防腐剂，抗氧化剂，缓冲剂，额外的药物活性剂，甜味剂包括人工甜味剂（例如糖精、阿司帕坦、乙酰舒泛 K、三氯蔗糖），着色剂，香精，支链氨基酸，必需氨基酸，游离氨基酸，增香剂，增稠剂和稳定剂、乳剂、润滑剂等等。

[0065] 本公开的营养组合物优选包含一种或多种矿物质，其非限制性实例包括磷、钠、氯化物 (chloride)、镁、锰、铁、铜、锌、碘、钙、钾、铬（例如，吡啶甲酸铬）、钼、硒及其组合。

[0066] 所述营养组合物还期望地包含一种或多种维生素，其非限制性实例包括类胡萝卜素（例如  $\beta$ -胡萝卜素、玉米黄质、叶黄素、番茄红素）、生物素、胆碱、肌醇、叶酸、泛酸、胆碱、维生素 A、硫胺素（维生素 B1）、核黄素（维生素 B2）、烟酸（维生素 B3）、吡哆醇（维生素 B6）、氰钴胺素（维生素 B12）、抗坏血酸（维生素 C）、维生素 D、维生素 E、维生素 K 和其各种盐、酯或其它衍生物及其组合。在一些优选的实施方案中，本公开的营养组合物包含维生素和矿物质两者。

#### [0067] 使用含有 HMB 的营养组合物的方法

如本文描述的包括 HMB 的营养组合物可以用于本文所述的用于个体，包括成人、老年

人和小儿个体的各种方法中。这些方法包括将含有  $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸的营养组合物口服施用于个体,以改善葡萄糖耐受和相关状况。此外,可以施用营养组合物,以改善通常体内的葡萄糖代谢,包括肌肉中的葡萄糖代谢,治疗和/或预防和/或控制和/或管理和/或降低葡萄糖不耐受、高血糖和/或糖尿病,这是指所述方法可以用于受葡萄糖不耐受、高血糖和/或糖尿病(通常糖尿病前期或糖尿病)折磨的个体或另外处于发展葡萄糖不耐受、高血糖和/或糖尿病的风险中的个体,或易于发展葡萄糖不耐受、高血糖和/或糖尿病的个体(通常肥胖个体或具有家族病史的个体)(需要施用含有 HMB 的营养组合物的个体)。

[0068] 在许多实施方案中,所述方法可以用来减缓葡萄糖不耐受、高血糖和/或糖尿病的发作或进展,并且可以用来逆转个体(包括小儿个体)中葡萄糖不耐受、高血糖和/或糖尿病的影响。所述方法包括将营养组合物施用于有需要的个体,包括具体地小儿个体,包括受葡萄糖不耐受、高血糖或糖尿病折磨的个体,包括具体地小儿个体,和/或由于遗传或其它因素而处于发展葡萄糖不耐受、高血糖或糖尿病的风险中的个体,包括具体地小儿个体。因此,在本公开的一些实施方案中,本文公开的方法针对一般群体的子集,包括老年人和一般小儿群体,从而使得在这些实施方案中,不是所有一般群体都可以从这些方法获益。

[0069] 所述个体期望地每天食用至少一食用份营养组合物,并且在一些实施方案中,可以每天食用两份、三份、或甚至更多食用份。每个食用份期望地作为单一、未分的剂量来施用,尽管所述食用份还可被分成两个或更多部分或份的食用份以便在一天内以两次或更多次服用。本公开的方法包括连续逐天施用以及定期或受限施用,尽管连续逐天施用通常是期望的。本公开的方法优选基于每日应用,其中每日施用连续维持至少 3 天,包括至少 5 天,包括至少 1 个月,包括至少 6 周,包括至少 8 周,包括至少 2 个月,包括至少 6 个月,期望地至少 18-24 个月,期望地作为长期、连续、每日膳食补充剂。

[0070] 本文描述的本公开的方法还意在包括在未受高血糖、葡萄糖不耐受等影响的个体或另外未受高血糖、葡萄糖不耐受等折磨的个体中使用此类方法以预防,尽可能降低,或延迟此类疾病或状况随时间的发展。出于此类预防目的,本公开的方法优选地包括连续、每日施用本文所述的组合物。此类预防方法可以针对处于发展葡萄糖不耐受、高血糖和糖尿病的风险中的小儿或其他人。

#### [0071] 制造方法

本公开的营养组合物可以通过用于制备选择的产品形式的任何已知或另外有效的制造技术来制备。已知许多此类技术用于任何给定产品形式(诸如营养液、营养粉或营养棒),且可以容易地由营养和配制领域的普通技术人员应用于本文描述的营养产品。

[0072] 本公开的非膳食组合物同样可以通过用于制备选择的产品形式的任何已知或另外有效的制造技术来进行制备。许多此类技术例如在制药工业中是众所周知的,并且可以被营养和配制领域的普通技术人员应用于产品形式诸如胶囊、片剂、囊片、丸剂、液体(例如,悬浮液、乳液、凝胶、溶液)等等,并且可以容易地被那些领域的普通技术人员应用于本文所述的非膳食产品。如本文所述,非膳食产品为不是同样如本文定义的膳食产品的那些本公开的营养组合物。

[0073] 液体、基于乳或大豆的营养液,例如,可以通过首先形成含有所有制剂油、任何乳剂、纤维和脂溶性维生素的油和纤维共混物来制备。其它浆料(通常为碳水化合物和两种蛋白质浆料)分别通过将 HMB、碳水化合物和矿物质一起与蛋白质在水中混合进行制备。然

后将浆料与油共混物一起混合。将所得混合物均质化,热处理,使用任何水溶性维生素标准化,调味,并最终将液体灭菌或无菌过滤或干燥,诸如通过喷雾干燥,以产生粉末。

[0074] 其它产品形式诸如营养棒可以例如使用如棒制造领域中已知且通常描述的冷挤出技术来制造。为了制备此类组合物,通常将所有粉末状组分干式共混在一起,其通常包括任何蛋白、维生素预混物、某些碳水化合物等。随后将脂溶性组分共混在一起并与任何粉末状预混物混合。最后,随后将任何液体组分混入组合物中,形成塑样 (plastic like) 组合物或面团 (dough)。随后可以将获得的可塑物料通过冷成型或挤出 (其中迫使该可塑物料在相对低的压力下通过赋予所需形状的模具) 来成形 (而不发生进一步物理或化学变化)。随后在适当位置切断获得的挤出物,以得到所需重量的产品。如果期望,随后包衣固体产物,以增强适口性,并包装用于分配。

[0075] 本公开的固体营养实施方案还可以通过烘焙应用或热挤出来制造以产生固体产品形式诸如谷类、小甜饼、薄饼干以及类似的其它产品形式。具有营养物制造领域知识的人能够选择许多已知或另外获得的制造方法之一以产生期望的最终产品。

[0076] 也可以通过本文中沒有具体描述的沒有背离本公开的精神和范围的其它已知或另外合适的技术制造本公开的组合物。因此,本实施方案在所有方面均被视为说明性而非限制性的,并且所有改变和等同方案也都在本公开的描述之内。以下非限制性实例进一步说明本公开的组合物和方法。

## 实施例

[0077] 以下实施例提供数据并说明了本公开的营养组合物和方法的特定实施方案和/或特征。所述实施例仅出于说明的目的而给出且不应理解为限制,因为其可能存在许多不背离本公开的精神和范围的变化。

### [0078] 实施例 1

在本实施例中,在体内研究中分析 (1)HMB 和 (2) 亮氨酸对肌肉葡萄糖耐受的影响。

[0079] 对断奶后 21 天的 C57BL/6J 小鼠 (Charles River Laboratories, Wilmington MA) 饲喂补充 (1)HMB 钙或 (2) 亮氨酸的商售小儿营养补充剂,并要求其运动九周。具体而言,试验组 (n = 6 或 7) 如下:1) 饲喂 Nutrilab<sup>®</sup> Rodent Pellet Feed (获得自 Provimi VETCARE<sup>®</sup> Divn., Netherlands) 的对照组;2) 饲喂小儿营养补充剂的对照组;3) 饲喂补充 5 mg/g 亮氨酸的小儿营养补充剂的试验组;4) 饲喂补充 10 mg/g 亮氨酸的小儿营养补充剂的试验组;5) 饲喂补充 1.7 mg/gHMB 钙 (Abbott Laboratories, Columbus, Ohio) 的小儿营养补充剂的试验组;和 6) 饲喂补充 3.4 mg/gHMB 钙的小儿营养补充剂的试验组。所述运动由在跑步机上跑步 30 分钟 (通过九周的持续时间每周 5 天) 组成。

[0080] 九周之后,将小鼠放置过夜用于禁食,并记录体重。以 200 mg/mL 的浓度在 milli-Q 水中制备 D-葡萄糖 (商购自 Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri) 溶液。在葡萄糖施用前,使用一触式超血糖仪和葡萄糖条通过剪尾测量血糖。

[0081] 所有试验组都以 2 g/Kg 体重的浓度口服施用葡萄糖溶液。将剂量体积维持在 10 mL/Kg 体重。口服葡萄糖施用后,使用血糖仪和葡萄糖条在不同时间点 (即,15、30、60、90、和 120 分钟) 分析血糖水平。结果显示在图 1 中。

[0082] 如图 1 中显示,以 3.4 mg/g 小儿营养补充剂添加 HMB 钙导致了相比于啮齿动物颗

粒饲料对照和小儿营养补充剂对照以及两个亮氨酸组改善的葡萄糖耐受, 尽管 HMB 以较低水平存在于小儿营养补充剂中。这些结果显示, HMB 钙的施用相比于亮氨酸更有效地改善了葡萄糖耐受。

[0083] 实施例 2

在本实施例中, 在体内研究中评价 HMB 钙对降低血糖指数的影响。具体而言, 评价 HMB 钙的急性口服剂量以确定, 如果在葡萄糖负荷之前给予, 所述剂量是否能够减弱初始葡萄糖峰值。

[0084] 以以下浓度的 HMB 钙的口服剂量饲喂 Spragley-Dawley (SD) 大鼠 (断奶后 21 天) (n = 7 或 8): 100 mg/kg (mpk)、300 mpk 或 1000 mpk。三十分钟后, 然后以由浓度约 2 g/kg 体重的葡萄糖溶液组成的葡萄糖负荷口服饲喂大鼠。对照组 (n = 4) 在葡萄糖负荷之前不饲喂 HMB 钙的口服剂量。

[0085] 在不同时间点 (0、15、30、45、60、90、和 120 分钟) 使用一触式超血糖仪和葡萄糖条通过剪尾测量大鼠的血糖水平。结果显示在图 2 中。

[0086] 如图 2 中显示, HMB 钙, 在高剂量时, 在早期时间点显著减弱葡萄糖峰值。具体而言, 1000 mpk 浓度的 HMB 钙在给药后 15 分钟显著降低葡萄糖峰值。

[0087] 实施例 3-7

实施例 3-7 说明了根据本公开的包括 HMB 钙的小儿营养液。使用常规制造工艺制备小儿营养物。下表 3 中的量以千克 /1000 千克批次给出, 除非另外说明。

表 3

成分	每1000 KG的量				
	实施例3	实施例4	实施例5	实施例6	实施例7
水	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
HMB钙	3.4	3.2	3.0	3.7	4.25
玉米麦芽糖糊精	63.4	63.4	63.4	63.4	63.4
糖	60.2	60.2	60.2	60.2	60.2
乳蛋白浓缩物	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6
高油酸红花油	15.6	15.6	15.6	15.6	15.6
大豆油	15.3	15.3	15.3	15.3	15.3
乳清蛋白浓缩物	5.52	5.52	5.52	5.52	5.52
中链甘油三酯	5.46	5.46	5.46	5.46	5.46
大豆蛋白分离物	4.92	4.92	4.92	4.92	4.92
低聚果糖	4.45	4.45	4.45	4.45	4.45
氢氧化钾	2.41	2.41	2.41	2.41	2.41
柠檬酸钾	1.42	1.42	1.42	1.42	1.42
磷酸镁	1.19	1.19	1.19	1.19	1.19
香精	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10
微晶纤维素	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
磷酸三钙	860 g	860 g	860 g	860 g	860 g
氯化钾	859 g	859 g	859 g	859 g	859 g
氯化钠	689 g	689 g	689 g	689 g	689 g
WSV/TM/UTW 预混物	563 g	563 g	563 g	563 g	563 g
大豆卵磷脂	375 g	375 g	375 g	375 g	375 g
甘油单酯	375 g	375 g	375 g	375 g	375 g
氯化胆碱	337 g	337 g	337 g	337 g	337 g
磷酸二氢钾	313 g	313 g	313 g	313 g	313 g
抗坏血酸	227 g	227 g	227 g	227 g	227 g
碳酸钙	214 g	214 g	214 g	214 g	214 g
角叉藻聚糖	150 g	150 g	150 g	150 g	150 g
DHA 油	118 g	118 g	118 g	118 g	118 g
维生素预混物	88.8 g	88.8 g	88.8 g	88.8 g	88.8 g
磷酸氢二钾	70.7 g	70.7 g	70.7 g	70.7 g	70.7 g
ARA 油	35.1 g	35.1 g	35.1 g	35.1 g	35.1 g
硫酸亚铁	34.5 g	34.5 g	34.5 g	34.5 g	34.5 g
L-肉碱	17.6 g	17.6 g	17.6 g	17.6 g	17.6 g
碘化钾	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg

与基础水平相比血糖的%变化

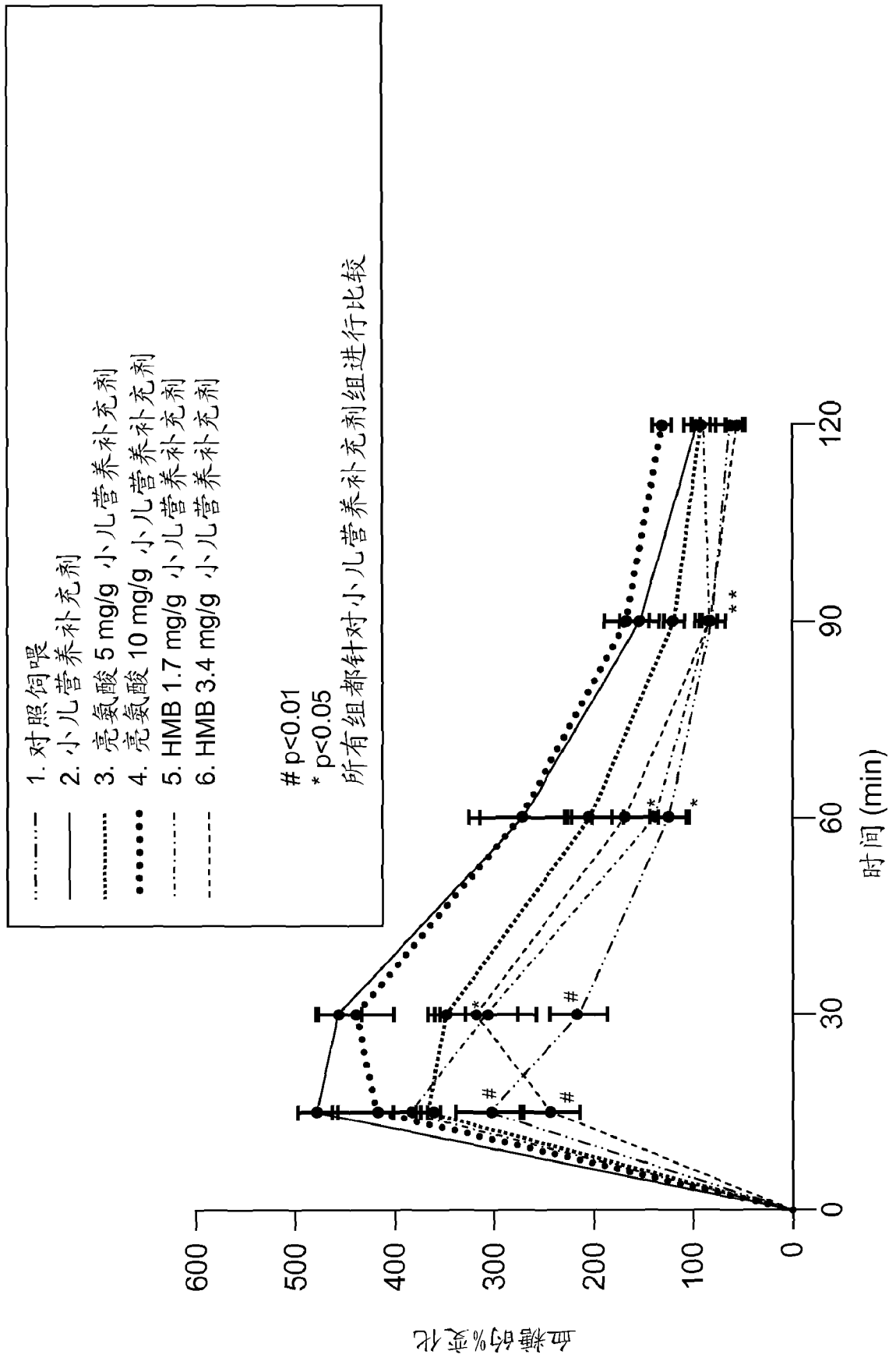
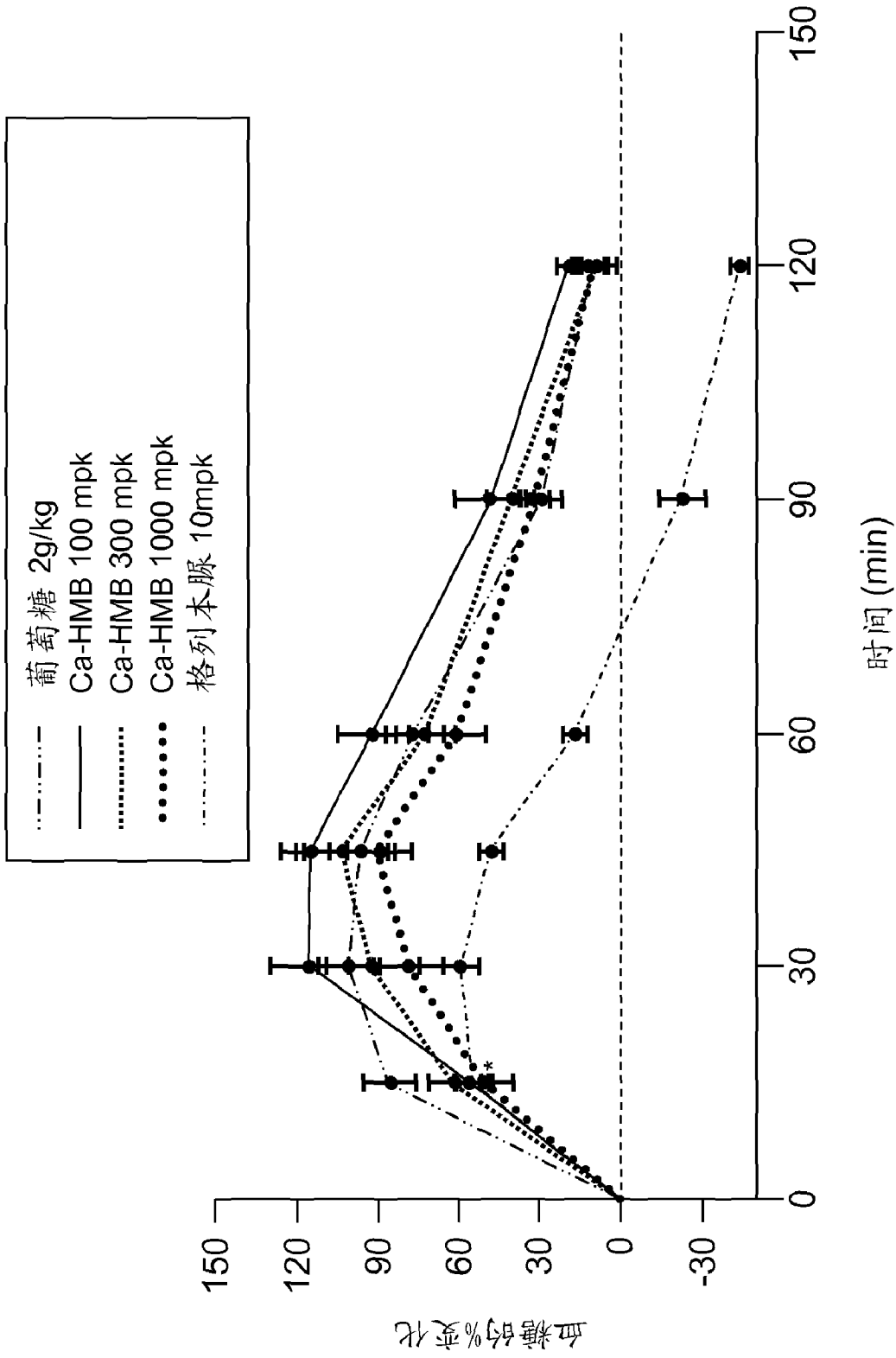


图 1

Ca-HMB 降低GI的效力



\* p<0.05 1000mpk, 在15 min, 与葡萄糖对照相比

图 2